

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Année scolaire 1899-1900. — N° 33

L'HÉMATOZOAIRE DU PALUDISME

EN DEHORS DU CORPS HUMAIN

THÈSE

PRÉSENTÉE

A LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Et soutenue publiquement le 8 Décembre 1899

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

Roger DUMAS

Né le 19 février 1875, à Romans (Drôme).

Ancien Externe des Hôpitaux de Lyon



LYON

A. REY, IMPRIMEUR-ÉDITEUR DE L'UNIVERSITÉ

4, RUE GENTIL, 4

—
Décembre 1899

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Année scolaire 1899-1900. — N° 33.

L'HÉMATOZOAIRE DU PALUDISME

EN DEHORS DU CORPS HUMAIN

THÈSE

PRÉSENTÉE

A LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Et soutenue publiquement le 8 Décembre 1899

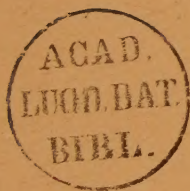
POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

Roger DUMAS

Né le 19 février 1875, à Romans (Drôme).

Ancien Externe des Hôpitaux de Lyon



LYON

A. REY, IMPRIMEUR-ÉDITEUR DE L'UNIVERSITÉ

4, RUE GENTIL, 4

—
Décembre 1899

PERSONNEL DE LA FACULTÉ

MM. LORTET. DOYEN.
LACASSAGNE ASSESSEUR.

PROFESSEURS HONORAIRES
MM. PAULET, CHAUVEAU, BERNE.

PROFESSEURS

Cliniques médicales.	MM. LÉPINE.
Cliniques chirurgicales.	BONDET.
Clinique obstétricale et Accouchements.	OLLIER.
Clinique ophtalmologique.	PONCET.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.	FOCHIER.
Clinique des maladies mentales.	GAYET.
Physique médicale.	GAILLETON.
Chimie médicale et pharmaceutique.	PIERRET.
Chimie organique et Toxicologie	MONOYER.
Matière médicale et Botanique	HUGOUNENQ.
Zoologie et Anatomie comparée.	CAZENEUVE.
Anatomie	FLORENCE.
Anatomie générale et Histologie.	LORTET.
Physiologie.	TESTUT.
Pathologie interne	RENAUT.
Pathologie externe	MORAT.
Pathologie et Thérapeutique générales	TEISSIER.
Anatomie pathologique.	AUGAGNEUR.
Médecine opératoire.	MAYET.
Médecine expérimentale et comparée.	TRIPIER.
Médecine légale	POLLOSSON (M.)
Hygiène.	ARLOING.
Thérapeutique.	LACASSAGNE.
Pharmacie.	BARD.
	SOULIER.
	CROLAS.

PROFESSEUR ADJOINT

Clinique des Maladies des Femmes.	LAROYENNE.
---	------------

CHARGÉS DE COURS COMPLÉMENTAIRES

Clinique des Maladies des Enfants.	WEILL, agrégé.
Maladies des oreilles, du nez et du larynx	LANNOIS, —
Accouchements.	POLLOSSON (A.) —
Propédeutique médicale	ROQUE, —
Propédeutique chirurgicale.	GANGOLPHE, —
Botanique	BEAUVISAGE. —

AGRÉGÉS

MM.	MM.	MM.	MM.
BEAUVISAGE.	COURMONT.	VALLAS.	PAVIOT.
ROUX.	DEVIC.	SIRAUD.	NOVÉ-JOSSERAND
POLLOSSON (A.)	COLLET.	DURAND.	BÉRARD.
ROCHET.	BOYER.	DOYON.	SAMBUC.
ROLLET.	BARRAL.	PIC.	BORDIER.
CONDAMIN.	MOREAU.		

M. BEAUDUN, Secrétaire.

EXAMINATEURS DE LA THÈSE

M. LÉPINE, Président ; M. WEILL, Assesseur ;
MM. LANNOIS et ROLLET, Agrégés.

La Faculté de médecine de Lyon déclare que les opinions émises dans les Dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner ni approbation ni improbation.

INTRODUCTION

Bien des points obscurs sont encore à élucider dans l'étiologie du paludisme : l'existence même de son agent pathogène dans le milieu extérieur n'est démontrée que par exclusion ; ses voies de pénétration dans l'économie humaine sont encore hypothétiques ; sa morphologie et son habitat en dehors de notre organisme nous sont inconnus. Aussi peut-on dire que, jusqu'à maintenant, la pathogénie bien plus que l'étiologie du paludisme a bénéficié de la découverte de Laveran.

« Après la découverte du microbe du paludisme dans le sang des malades atteints de fièvres palustres, deux questions importantes restaient à résoudre : A quel état l'agent pathogène se trouvait-il dans le milieu extérieur ? Comment pénétrait-il dans l'organisme humain ? » (Laveran.) Des travaux entrepris dans ces dernières années pour élucider cette double question, ont eu pour résultat l'élaboration d'une ingénieuse théorie, capable, si elle est démontrée vraie, de jeter un grand jour sur l'étiologie de l'infection palustre : je veux parler de l'hypothèse qui

attribue aux moustiques un rôle essentiel dans l'évolution de l'hématozoaire.

A ces travaux se rattachent les noms de Laveran en France, Manson et Ross en Angleterre, Koch en Allemagne, Grassi, Bignami, Bastianelli, Dionisi en Italie, etc., etc.

Les recherches sont trop récentes encore et les expériences en trop petit nombre pour qu'il soit permis dès aujourd'hui d'affirmer des conclusions, mais elles ont le précieux avantage d'indiquer aux observateurs ce qui leur manquait : un fil à suivre.

Il nous a paru utile, même sans apporter aucun fait personnel à l'appui, de résumer dans un travail d'ensemble les résultats de ces études. L'intérêt d'un pareil sujet est évident, même en France où le paludisme est devenu rare, car cette affection est pour nos colonies un véritable fléau. Plusieurs gouvernements européens ont bien montré l'importance qu'ils attachent à la solution de ce que les auteurs anglais ont appelé la *malaria problem* : La Belgique a consacré une somme spéciale à l'étude du paludisme au Congo ; en Allemagne, en Angleterre des missions ont été formées et envoyées aux pays chauds. Enfin, le pays classique du paludisme en Europe, l'Italie, où la malaria occupe encore deux millions d'hectares, a formé une *Société pour l'étude de la malaria*.

Nous exposerons d'abord en quelques pages les conditions générales de développement du paludisme, notions

précises établies par une expérience séculaire, puis les tentatives de culture de l'hématozoaire et les essais d'inoculation aux animaux. Enfin, Nous insisterons particulièrement sur l'exposé de ce qu'on a appelé la *Théorie des moustiques*, théorie basée sur des recherches expérimentales et sur des faits d'observation. Nous verrons quelles indications elle nous fournit relativement à l'évolution de l'agent pathogène dans le milieu extérieur et à la signification de certaines de ses formes, et comment aux deux modes d'infection déjà connus ou du moins supposés, infection par l'air et par l'eau, elle ajoute un nouveau mode : l'inoculation par les insectes.

Le sujet de ce travail nous a été inspiré par M. le Dr H. Blaise, professeur agrégé des Facultés, professeur à l'Ecole de médecine d'Alger, auquel nous sommes heureux d'exprimer ici nos sentiments très reconnaissants pour le bienveillant intérêt qu'il nous a témoigné dès notre première année d'études et l'amitié dont il a bien voulu nous honorer.

Nous adressons l'expression de notre profonde reconnaissance à tous ceux qui furent nos maîtres dans les hôpitaux de Lyon : M. le professeur Lépine, M. le professeur Bard, MM. les professeurs agrégés Aug. Pollosson, Gangolphe, Nové-Josserand, Devic, sous la direction desquels nous avons acquis le meilleur de nos connaissances.

M. le professeur Lépine nous a fait l'honneur d'accepter la présidence de cette thèse : nous saurons ne pas l'oublier.

L'HÉMATOZOAIRE DU PALUDISME

EN DEHORS DU CORPS HUMAIN

CHAPITRE PREMIER

CONDITIONS GÉNÉRALES DE DÉVELOPPEMENT DU PALUDISME

La géographie médicale a depuis longtemps établi des notions précises sur les conditions telluriques et atmosphériques nécessaires à la pullulation des germes du paludisme dans le milieu extérieur. Comme d'autres affections dont l'agent pathogène est un hématozoaire, la filariose, par exemple, le paludisme est endémique, susceptible seulement au point de vue du nombre des cas, de devenir épidémique. Ses foyers d'origine, où il faut aller le chercher pour en être atteint, présentent des caractères communs que nous allons étudier.

Trois facteurs étiologiques sont essentiels : le sol, l'humidité et la chaleur.

Les principaux foyers palustres sont situés dans les plaines basses où le défaut de pente permet une imprégnation facile du sol par l'eau ; tels sont les polders, les maremmes, les savanes, etc.

Koch dit avoir remarqué dans l'Afrique orientale allemande que le pied des montagnes est un lieu d'élection pour la malaria. Le même fait a été observé aux Indes, au pied de l'Himalaya.

Le *sol* est indispensable : il suffit de s'en éloigner en direction horizontale ou verticale pour éviter la fièvre ; l'influence des défrichements, du drainage, etc., en est encore une preuve. « C'est du sol que surgit la fièvre. » (L. Colin.)

Sa constitution géologique n'a qu'une influence indirecte ; elle agit par la capacité qu'elle lui donne d'absorber et de retenir l'humidité. D'après Hirsch, aucune roche, aucune formation n'exclut formellement le paludisme. Une couche superficielle poreuse, facilement imprégnée par l'eau, sur une couche compacte, imperméable, est le plus souvent nécessaire. La nature argileuse ou argilo-siliceuse du sous-sol a été signalée, en France, dans la Dombes où la terre est « blanche, maigre et peu perméable », dans la Brenne « plateau d'argile et de marne imperméable » et dans la Sologne. Le sol noir argileux est commun dans les régions palustres des Indes (Davidson). Les mêmes caractères du terrain ont été notés à Madagascar, dans la plaine de la Mitidja, en Algérie, etc.

Les terrains d'alluvion, soumis à des inondations périodiques, sont des milieux de prédilection pour l'hématozoaire. Tels sont les dépôts successifs de limon charriés par les fleuves à leur embouchure (Loire, Gironde, Rhône), et couverts d'eau pendant une partie de l'année seulement ; tel est le delta de l'Indus, telle est la « mer de boue » formée à l'embouchure du Gange. « La basse Cochinchine n'est en réalité qu'un grand delta formé par les alluvions du Mékong et soumis à des inondations annuelles. » (Laveran.)

On a signalé récemment l'influence antimalarique de la chaux : d'après M. Grellet le chaulage et le marnage des

terres, pratiqués dans un but purement cultural, auraient amené la disparition des fièvres dans certaines régions telles que la Puisaye, où l'on a constaté depuis 1870 une diminution progressive de l'endémie, alors que les conditions étiologiques les plus habituelles du paludisme y sont encore aujourd'hui ce qu'elles étaient il y a trente ans. La même influence expliquerait la salubrité relative de certaines contrées qui paraissent être cependant des « terres promises de la malaria » par exemple, la Beauce, les côtes de la Manche, en France, l'estuaire de la Tamise, en Angleterre, la basse Egypte, Tahiti, la Nouvelle-Zélande, la Nouvelle-Calédonie et la plupart des îles polynésiennes, où les dépôts de corail et les récifs madréporiques témoignent de la nature calcaire du sol et de sa perméabilité.

Dods, en 1878 (*Lancet*, vol. II, p. 683) avait déjà conseillé de répandre de la chaux sur le sol marécageux quand il est soumis pour la première fois à la charrue.

La chaux agirait directement par son pouvoir antiseptique, ou indirectement par la friabilité qu'elle détermine dans les terres argileuses, facilitant ainsi l'action hygiénique des agents atmosphériques.

Une *humidité* relative est nécessaire : c'est, en effet, l'humidité qui régit surtout la teneur en microbes de la surface du sol. Elle est réalisée par la porosité de la couche superficielle, l'imperméabilité de la couche sous-jacente et le défaut de pente.

L'assainissement obtenu par le drainage, la culture, l'apparition de la fièvre à la suite du forage de nombreux puits dans certaines oasis du Sahara (Laveran) montrent bien que le sol humide, marécageux est un lieu de prédilection pour l'hématozoaire.

Le mélange de l'eau douce et de l'eau salée (à l'heure du flot ou dans les marais salants abandonnés, par exemple) au contact de matières organiques, est considéré comme particulièrement dangereux, sans doute à cause d'une décomposition plus active de ces matières.

C'est de la même façon que peut s'expliquer le danger particulier des alternatives d'imprégnation et de dessèchement du sol : les époques les plus dangereuses, aux régions intertropicales, sont celles où commencent les pluies et celles où elles finissent, c'est-à-dire quand les marais se remplissent ou se vident, et non quand ils sont absolument remplis ou absolument secs. Dans les pays périodiquement inondés (bords du Nil, de l'Indus, de l'Euphrate, du Gange), c'est toujours après le retrait des eaux que survient la fièvre. Dans la Dombes, les alternatives périodiques d'assèchement et de mise en culture des étangs à poissons sont un argument de plus pour démontrer leur insalubrité.

Cependant, le paludisme et le marais peuvent exister isolément. Les exemples de marais sans paludisme sont nombreux : Pommay a signalé l'innocuité des hauts plateaux du sud oranais. Le Paraguay, l'Uruguay, le littoral de la Plata qui présentent d'immenses plaines inondées à l'époque des pluies, où les marais sont nombreux dans les pampas, les villes de Bandjermasin et Pontianak à Bornéo, de Palembang à Sumatra (Van den Burg, Nieuwenhuis) sont presque indemnes de paludisme. La Tasmanie, Tahiti, la Nouvelle-Calédonie sont salubres « malgré l'existence de nombreux marais présentant les caractères objectifs les plus accentués des marais fébriles et insalubres » (Dutrouleau).

Ces faits ne pourront être expliqués que lorsqu'on connaîtra d'une façon précise les conditions dans lesquelles les agents pathogènes du paludisme vivent et se reproduisent en dehors du corps humain. Ils prouvent que la nature marécageuse n'est pas en elle-même la cause de l'infection.

D'autre part, le paludisme n'est pas forcément subordonné à l'existence de marécages. Dans la campagne romaine, les marais proprement dits sont rares ; le sol est dénudé et se recouvre seulement au printemps d'un tapis de verdure bientôt desséché par le soleil. Il en est de même en Algérie, où le paludisme se manifeste souvent dans des plaines accidentées, desséchées et arides à la fin de l'été, verdoyantes au printemps. On cite encore les hauts plateaux stériles et dénués d'eau de la Nouvelle-Castille, les plateaux de Perse et des Indes. C'est aussi le cas des régions de l'Afrique où la pluie fait défaut.

On invoque, pour expliquer ces faits, l'existence de marais ou plutôt de nappes d'eau souterraines dans lesquelles plonge le sol. D'après quelques observations faites par L. Rogers à Chota Nagpur (portion montagneuse du plateau du Deccan), où le paludisme existe malgré la sécheresse du sol, il y aurait une relation entre certaines variations du niveau de la nappe souterraine et les recrudescences de l'endémo-épidémie ; la nappe d'eau agirait, d'après l'auteur, comme un piston en chassant l'air à travers le sol poreux, non marécageux.

Une contenance notable du sol en *détritus organiques*, principalement végétaux, est encore nécessaire. Aussi le terreau noirâtre des tourbières, des bruyères, le sol vierge des tropiques avec son abondance de matériaux organi-

ques qui subissent, sous l'action prolongée de la chaleur et de l'humidité, une active décomposition, sont-ils d'excellents milieux pour le développement de l'hématozoaire. On sait quelle immense variété de familles végétales on trouve dans les forêts marécageuses des régions tropicales ; sur les plages maritimes croît en abondance le palétuvier ou manglier, plante semi-aquatique admirablement adaptée à l'enracinement dans le sol instable. Dans les terres alluviales laissées à découvert par le reflux de la mer, ses racines innombrables, enchevêtrées arrêtent comme un filet les feuilles tombées, les branches mortes, les mollusques en putréfaction ; le marécage fourmille d'êtres vivants ; des nuées d'insectes et particulièrement de moustiques s'en échappent.

L'importance de ces décompositions organiques est telle que certains auteurs en ont fait la cause même de l'affection. Il semble cependant que seules elles ne puissent devenir une cause déterminante de l'endémie ; des éléments minéraux sont nécessaires, d'après certaines observations : « Le paludisme ne se rencontre que là où se trouve dans le sol une certaine quantité de substances minérales auxquelles on donne généralement le nom de sables. La présence de ces substances dans le sol y semble indispensable pour faire apparaître le paludisme. Un sol composé uniquement de débris du monde organisé ne paraît pas offrir toutes les conditions nécessaires à son évolution. » (Nieuwenhuis.)

Enfin le développement de l'hématozoaire exige de la *chaleur*.

En effet, seuls les climats froids sont épargnés. Le paludisme augmente de fréquence et de gravité à mesure

qu'on avance vers l'équateur; il diminue ou fait défaut dans les hautes altitudes où la chaleur manque. (Des épidémies ont cependant été constatées en Russie pendant la saison froide.) Dans les zones tempérées et chaudes, les saisons règlent la marche de l'endémo-épidémie, et la régularité de l'apparition des fièvres est si manifeste qu'on a pu la qualifier d'astronomique (Catteloup). La chaleur a même été considérée par certains médecins (Ridreau) comme une cause exclusive du paludisme, agissant soit directement, soit par le refroidissement brusque auquel les Européens, dans les paystropicaux, seraient particulièrement sensibles (Oldham). Il n'est pas douteux que les hautes températures de ces climats, surtout pendant la durée de l'hivernage où l'organisme subit l'influence déprimante d'une véritable étuve humide, ne crée pour l'Européen une aptitude morbide particulière à l'égard de l'infection. Mais la chaleur seule ne suffit pas pour engendrer la maladie : certaines régions à moyenne thermique très élevée, les Bermudes, la Barbade, le Cap, Madère, Tahiti, etc. sont indemnes de paludisme. L'immunité des navires aux tropiques, quand ils sont à l'abri des vents, en est encore une preuve.

Les abaissements de la pression atmosphérique ont une grande importance par l'humidité consécutive du sol. L'influence des *pluies* est bien connue. Si dans les zones les plus froides c'est surtout la température qui règle l'apparition de la fièvre, dans les zones torrides où la température nécessaire ne manque jamais, ce sont surtout les abaissements de la pression atmosphérique qui sont en cause (Scheube).

En résumé, l'expérience autorise à admettre que les

agents pathogènes du paludisme exigent pour se développer dans le milieu extérieur, d'une part, des conditions telluriques : humidité relative du sol et présence en notable quantité d'éléments organiques, surtout d'origine végétale ; d'autre part, des conditions atmosphériques dont la plus importante est une température élevée par moments. Toutes ces conditions sont réalisées au maximum dans les régions tropicales. On l'a dit récemment : « Celui qui observe entre les tropiques est comme le chercheur armé d'un puissant microscope ; il y voit formidables toutes les petites causes du paludisme bénin de nos Bressans et de nos Solognots. » (P.-J. Navarre.)

« Dans ces contrées, les conditions telluriques, un peu régies par ces influences saisonnières, ont aussi leur cachet tout spécial. D'une façon générale, les côtes sont basses, les rivières rares et terminées par des deltas marécageux, gonflées par les ondées de terribles orages, torrentueuses et débordantes à la saison des pluies ; elles découvrent, au contraire, une bonne partie de leur lit ou même se dessèchent complètement quand vient la période estivale. Le sol est inégal et sans déclivité, à moins que l'on ne s'élève à une certaine altitude ; le pays n'est le plus souvent qu'une succession de marécages stagnants et de forêts vierges. Tels sont les immenses forêts de l'Amérique du Sud et du centre africain, les marigots de la Sénégambie, les marais à palétuviers de Madagascar et les arroyos du Tonkin. A l'intérieur et tout alentour de ces grands marais fétides, les graminées et les cypéracées abondent ; il y a là une prodigieuse exubérance de végétation herbacée des plus préjudiciables.

« A la saison sèche, l'herbe meurt ; et quand les eaux

se retirent elles laissent à la surface du sol un limon, une boue aussi fertilisante que dangereuse. On le voit : chaleur, humidité, détritux organiques, tout est réuni pour constituer le terrain le plus favorable au paludisme. » (Brault.)

Essais de culture de l'hématozoaire.

Avant 1880, on avait vainement cherché dans l'air, l'eau ou le sol des localités palustres le microbe encore inconnu du paludisme. De nouvelles tentatives faites après la découverte de Laveran sont restées sans résultat.

En 1891, Grassi et Feletti ont bien trouvé dans l'eau et le sol des contrées palustres, des amibes et des éléments munis de flagelles qui ont une grande analogie avec l'hématozoaire de Laveran ; mais ils n'ont pu les isoler et les cultiver.

Des essais de culture ont été faits sur divers milieux artificiels, bouillon, gélose, pomme de terre, eau ou terre stérilisée. On a employé aussi le sang (Laveran), la sérosité d'ascite additionnée d'hémoglobine, le sang humain rendu incoagulable par la peptone (A. Angelini et d'autres). Coronado, en 1891, après des essais sur des milieux très variés, et Caspar O. Muller, en 1894, ont annoncé des résultats positifs que rien n'a confirmés jusqu'ici. Sacharof a vainement reproduit les expériences de Coronado.

Von Kubassow (1898) prétend avoir obtenu, par des cultures de sang paludéen, des formations semblables à des mycéliums, et conclut que le microbe du paludisme doit être rangé parmi les basidiomycètes. Mais la valeur de ses recherches a été fortement mise en doute.

Peut-être faut-il attribuer les échecs des tentatives de culture dont nous venons de parler, à ce fait que l'hématozoaire est doué d'une organisation plus élevée que les bactéries, pour lesquelles des procédés analogues ont donné de si beaux résultats.

Les *essais d'inoculation aux animaux* n'ont pas mieux réussi; l'animal réactif est encore à trouver. Cuboni dit avoir produit des accès chez des chiens en leur inoculant du sang de févreux. Lanzzi et Terrigi seraient arrivés au même résultat au moyen de la vapeur d'eau des marais; mais MM. Laveran et Richard, de même que Di Mattei ont échoué.

Citons encore les recherches de Guarnieri, Celli et San Felice, Bein, Angelini, Fischer, sur divers animaux; celles de Sacharoff, Plehn, Blumen, Hamburger, Mitchell, sur la sangsue.

Laveran fait remarquer que la plupart des animaux peuvent vivre et prospérer dans des localités que l'endémie palustre rend à peu près inhabitables pour l'homme, témoin les bœufs dans la campagne romaine, les chevaux dans les marais Pontins. — « Le chien de chasse, qui fouille les marais les plus insalubres et qui s'abreuve aux mares les plus suspectes, brave impunément les fièvres, dont son maître est si souvent victime. » (Laveran.) Les singes, qui vivent souvent dans les localités insalubres, n'en paraissent pas incommodés.

La cachexie aqueuse ou pourriture des troupeaux, qui sévit dans les prairies basses et inondées, n'a rien de commun avec le paludisme. L'hématurie des bœufs, observée dans la région du Danube et décrite comme étant de nature paludique, paraît, d'après Laveran, identique à la

fièvre du Texas. L'épizootie des chevaux du Soudan décrite par MM. Dupuy et Pierre doit vraisemblablement être rapportée au Sura ou Nagana, d'après le même auteur. Les cas de malaria observés chez des ânes en Afrique (Parkes), des chiens (Lawes, Macculloch) et d'autres animaux, manquent de contrôle hématoscopique.

Recherches expérimentales sur les moustiques

Les insuccès constants des expériences dont nous venons de parler semblent prouver que l'hématozoaire ne se trouve pas dans le milieu extérieur sous la même forme que dans le sang. Aussi, dès 1884, Laveran fut-il conduit à penser qu'il s'y trouve probablement à l'état de parasite du moustique. Celui-ci jouerait dans le paludisme un rôle analogue à celui qu'il joue dans la filariose, d'après les recherches de Manson.

Flugge en 1891, Pfeiffer en 1892, Mannaberg en 1893 ont émis l'opinion que l'agent pathogène du paludisme vit en dehors de l'homme, non pas à l'état de saprophyte du sol, mais comme parasite d'un organisme animal ou végétal, particulièrement d'un insecte suceur. Manson, en 1894, eut le mérite d'attaquer sérieusement la question en apportant à l'appui des considérations d'une réelle valeur. D'après ses recherches sur la *filaria Bancrofti*, il admit que la plasmodie du paludisme est un parasite normal du moustique ou de quelques autres insectes suceurs, « passant du moustique à la larve et de la larve au moustique en séries indéfinies », et il pensa que la forme flagellée était le premier degré de l'existence extérieure du parasite. Bignami et Mendini, en 1896, s'appuyant uniquement sur des faits d'observation, exprimèrent

l'idée que les moustiques inoculent la maladie. Enfin, le D^r Ronald Ross, major du service médical indien, intéressé à cette question par Manson, donna à la théorie ses premières bases expérimentales.

A leur tour, Mac Callum, Bastianelli, Bignami, Grassi, Koch et d'autres ont apporté le résultat de leurs études.

En 1895, dans une première série d'expériences faites à Secunderabad, aux Indes, R. Ross constata que les corps en croissants absorbés par les moustiques donnaient lieu rapidement à des flagelles qui se détachaient des corps pigmentés et pénétraient dans les tissus de l'insecte. Mais il ne put suivre plus loin ces éléments.

En 1897, dans une deuxième série d'expériences, Ross découvrit dans la paroi stomacale de deux moustiques appartenant à une grosse espèce brune, des éléments arrondis et contenant du pigment analogue à celui du paludisme, ces moustiques avaient été nourris de sang palustre quatre à cinq jours avant l'examen.

Cette découverte donna une direction à ses recherches ultérieures qu'il a poursuivies avec persévérance. En 1898 il retrouve dans l'estomac de deux moustiques aux ailes tachetées (probablement *Anopheles claviger*) les mêmes éléments pigmentés dont les dimensions, variant de 7 à 25 μ , étaient en rapport avec le temps écoulé depuis la piqûre de l'insecte jusqu'à sa mort. Ces corps ne furent jamais trouvés chez des insectes nourris sur du sang non palustre.

Ross entreprend alors des expériences sur les oiseaux dont l'hématozoaire endoglobulaire, le *Protestoma Labbé*, a été décrit par Danilewsky. Dans le corps de certains moustiques gris (probablement *Culex pipiens*, d'après

Grassi) qui avaient sucé du sang d'oiseaux infectés, il trouve des éléments pigmentés analogues, d'abord très petits et s'accroissant d'autant plus rapidement que la température atmosphérique est plus élevée. Leur développement, dont la continuité est évidente, exige d'une à deux semaines. Ces corps se colorent bien à tous les stades par la plupart des réactifs ; dans la partie centrale ou noyau, on trouve des granulations de chromatine. 79 pour 100 des moustiques infectés contiennent ces cellules pigmentées, tandis que dans deux cent quarante-neuf moustiques de contrôle on n'en trouve aucune, pas plus que dans d'autres nourris sur des hommes ou sur des oiseaux sains ou infectés par l'haltéridium Labbé. Ross ne doute pas qu'il s'agisse là d'un processus vital.

Quand elles sont mûres, au bout de huit à neuf jours, les cellules pigmentées, écartant les fibres musculaires de l'estomac à la façon des trichines, font saillie à la surface externe de cet organe sous forme de petites masses rondes, visibles à un faible grossissement et facilement écrasées par une légère pression. A ce moment elles donnent naissance à deux sortes d'éléments reproducteurs : 1° de nombreux petits germes filiformes (*Germinal-threads*) longs de 12 à 16 μ ; 2° un plus petit nombre de spores noires (*Black spores*), gros corps, brun foncé, de courbure variable, munis d'une enveloppe résistante. Les deux formes ne se rencontrent jamais dans le même *proteosoma coccidia*. Quand l'organe progéniteur se rompt laissant adhérente à la paroi stomacale son enveloppe, les filaments-germes tombent dans la cavité générale de l'insecte (*Body cavity*) et se répandent par la circulation dans tout le corps. Au bout de cinq à six jours, ils s'accu-

mulent dans les cellules sécrétantes des glandes venim-salivaires dont le conduit aboutit à l'extrémité de l'épipharynx, un des stylets perforants. Ces cellules rappellent alors, par ces dispositions, les cellules lépreuses remplies de bacilles (Ross). On conçoit donc la possibilité d'une inoculation du parasite par la piqûre du moustique.

Afin de prouver le rôle des filaments-germes, Ross entreprit d'infecter des oiseaux sains, en les soumettant, la nuit, aux piqures de moustiques gris, nourris, plus d'une semaine avant, sur des oiseaux porteurs de protéosoma. Quatre moineaux (*Passer indicus*) et un oiseau tisserand (*Ploceus bengalensis*) furent infectés ainsi ; la même expérience répétée à diverses reprises donna de nouveaux succès. Ross a pu infecter par ce moyen un corbeau (*Corvus splendens*), mais d'autres espèces d'oiseaux ont donné des résultats négatifs. Les parasites apparaissaient dans le sang à partir du cinquième jour seulement ; leur multiplication était rapide, mais quand l'oiseau guérissait ils diminuaient peu à peu jusqu'à disparition complète. En outre, chez les oiseaux qui moururent, on trouva des érosions rappelant de très près celles de la fièvre pernicieuse, pigment noir, teinte d'encre du sang, etc. Au contraire les oiseaux témoins ne s'infectaient jamais.

Le rôle des *black spores* est moins bien élucidé que celui des *germinal threads* ; ces corps restent inaltérés dans le moustique et dans l'eau ; administrés *per os* à des oiseaux sains ils ne donnent pas naissance à l'infection par les hématozoaires. D'après Ross, qui accepte l'hypothèse de Manson, il s'agit de formes de résistance qui peuvent infecter les larves de moustiques après une cer-

taine période de maturation dans l'eau et à la lumière du jour ; mûries dans l'insecte parfait, elles reproduiraient des filaments-germes et des spores noires. Ainsi la propagation se ferait de génération en génération de moustiques ; l'oiseau ne serait qu'un hôte accidentel dans le cycle évolutif du sporozoaire.

Laveran, qui a pu examiner des préparations de Ross, fait remarquer l'irrégularité de forme et les dimensions variables des *black spores* ; il est porté à croire qu'il s'agit plutôt d'un produit de dégénérescence des *germinal-threads*.

Koch, en mission en Italie, a répété avec succès les expériences de Ross, sur les transformations du protéosoma dans le corps du moustique ; il a montré en outre que le protéosoma, après fertilisation dans l'intestin du *Culex nemorosus*, se transforme en corps à flagelles comme le fait l'halteridium.

Grassi, Bignami, Bastianelli et Dionisi ont suivi le développement des corps en croissants dans l'épaisseur de l'intestin moyen de plusieurs *Anopheles claviger* (qui abondent au voisinage de Rome), maintenus à une température convenable après avoir sucé du sang de quatre malades atteints de fièvre estivo-automnale ; des transformations analogues à celles décrites par Ross pour le protéosoma ont été constatées. Mais six *Culex pipiens* et un *Anopheles nigripes*, nourris sur les mêmes malades, sont restés indemnes de parasites. Ces auteurs ont trouvé les mêmes éléments, avec quelques différences peu importantes, en expérimentant sur du sang de fièvre tierce simple ; mais les recherches, dans ce cas, sont plus difficiles. Ils ont également cultivé l'hémalozoaire du pigeon et de la

chouette dans les mêmes anopheles. En outre, les phénomènes qu'ils ont observés dans la glande à venin du moustique un mois après l'infection de celui ci, leur font penser que les parasites dégénèrent dans cette glande quand ils ne sont pas expulsés au bout de quelques jours.

Les *black spores* ont été constatées dans les moustiques de certaines localités.

Ces recherches, qui ont complété et confirmé celles de Ross, permettent de penser que l'évolution du protéosma est identique à celle de l'hématozoaire de l'homme.

Ziemann, dans le but d'établir si les hématozoaires du paludisme ou les hématozoaires voisins peuvent se conserver longtemps dans la trompe ou l'estomac des insectes, a fait des recherches sur les mouches : les résultats ont été négatifs. Tout en admettant l'exactitude des constatations de Ross, le même auteur fait remarquer que chaque sorte d'hémospore est particulière à une seule espèce animale, et que, malgré leur ressemblance morphologique, le plasmodium, l'haltéridium et le protéosoma présentent entre eux de notables différences. Il estime que ces recherches nécessitent encore beaucoup d'observations, Ross n'ayant pu établir les stades intermédiaires entre les formes habituelles de l'hématozoaire et la forme nouvelle qu'il décrit.

Marschall, en 1896, a objecté que, quand on a du sang renfermant des croissants, il suffit de verser dessus un peu d'eau distillée, pour que ces croissants se changent en corps ronds et à flagelles.

Calandruccio, qui a répété les expériences de Ross, a vu que les parasites dégénèrent et se détruisent toujours dans le corps des moustiques.

Il est encore impossible de se prononcer sur la valeur des expériences que nous venons de rapporter. Elles sont trop récentes, exigent une grande habileté technique, et ne sont guère possibles que dans les localités où règne l'endémie palustre, généralement loin des facilités du laboratoire. Ross lui-même rappelle combien il est difficile de se mettre à l'abri des causes d'erreur dans les localités où le paludisme est très répandu. Toutefois, ses préparations ont été examinées en France, par Laveran, Metchnikoff; en Angleterre par Manson, Thin, Sutton; en Allemagne par Koch, Nuttall. Elles apportent donc une base sérieuse à nos hypothèses sur l'évolution de l'hématozoaire dans le milieu extérieur, hypothèses que nous allons examiner.

Le cycle évolutif de l'hématozoaire.

D'après certains auteurs, la plasmodie devrait être considérée comme une sorte de rhizopode facultatif vivant dans le sol, s'y multipliant soit par division simple, soit plus probablement par sporulation, après enkystement. Ses spores répandues dans les eaux ou disséminées par les vents, provoqueraient l'infection. Ainsi, la phase parasitaire ne serait pas obligatoire, mais purement accidentelle. « On connaît un grand nombre de bactéries, voire même certaines mucorinées, qui, saprophytes le plus habituellement, peuvent, dans certaines circonstances, devenir parasites et parasites dangereux. Notre opinion quant à l'évolution du plasmodium malariae n'est, en somme, que l'application de ces notions à un parasite animal, et nous

sommes convaincu que cette manière de voir est applicable à bien d'autres protozoaires. » (Blanchard.)

Mais on peut aussi, avec Manson, Laveran, etc. considérer l'hématozoaire comme doué d'un cycle évolutif défini, accomplissant une phase de son développement dans le corps du moustique, celui-ci se comportant vis-à-vis du parasite du paludisme, comme à l'égard de la filaire, autre parasite du sang, analogue au premier par beaucoup de ses caractères. La femelle du moustique gorgée de sang, dépose ses œufs à la surface des eaux tranquilles; les germes sont mis en liberté et peuvent être absorbés par l'homme avec l'eau ou l'air. L'infection en dehors de l'homme se transmet probablement de moustique à moustique, par l'intermédiaire des larves et peut-être par l'intermédiaire des œufs, comme dans les tiques de la fièvre du Texas (Koch) ou dans la maladie des vers à soie. L'infection humaine n'est, en quelque sorte, qu'un épisode dans le cycle évolutif de la plasmodie, le cycle essentiel étant complet dans l'insecte. Telle est la théorie de Manson. Marshall et Thin se sont élevés contre cette opinion.

Davidson, se basant sur les recherches de Ross, ne croit pas que l'homme puisse occasionnellement remplacer le moustique comme hôte du parasite, le cycle vital de celui-ci dans l'insecte étant bien différent de ce qu'il est dans l'homme. L'évolution exigerait, d'après lui, deux hôtes, complémentaires l'un de l'autre : d'une part le moustique et, d'autre part, un animal encore indéterminé ou l'homme quand il est présent dans les régions palustres.

Mais une objection se dresse contre cette hypothèse : on ne connaît encore aucune espèce animale qui soit sujette au paludisme. Toutefois Dionisi a signalé récemment

chez quelques variétés de chauves-souris, une infection par des hématozoaires très voisins de ceux du paludisme.

La théorie de Manson considère les corps flagellés non point comme une forme de dégénérescence ou un stade agonique, suivant l'opinion de Blanchard, Labbé, Grassi, Marchiafava, Bignami, mais au contraire comme une forme normale ; leur existence normale dans tous les types de la maladie, la précision de leur forme, semblent le démontrer ; enfin leurs mouvements sont caractéristiques : « On dirait des anguillules qui, fixées par leur extrémité caudale, tentent de se dégager. » (Laveran.) Cette opinion est acceptée par Mannaberg, Laveran, Danilewsky, Dock, Thayer et Hewetson, etc. Le rôle des flagelles, d'après Manson, est de transporter au dehors la vie du parasite ; il existerait donc deux types de sporulation qui ont des fonctions correspondantes : « Tous les deux viennent de la même source, l'un est le germe de la plasmodie dans le corps humain, l'autre en est le germe en dehors du corps ; tous les deux ont pour fonction la reproduction. » Des recherches récentes de morphologie, dues à Bastianelli et Bignami, témoignent en faveur de cette hypothèse.

D'autre part, on sait que l'hématozoaire est rangé, parmi les sporozoaires, tout près des coccidies ; or, il est admis que celles-ci ont une évolution dimorphe aboutissant tantôt à un stade de reproduction endogène dans les tissus de l'hôte, tantôt à un stade sporulé qui assure la reproduction et la dissémination exogène de l'espèce. La sporulation n'a pas lieu quand le kyste est maintenu sous l'eau ou qu'il est soumis à la dessiccation (Balbiani). Ce sont là précisément les conditions de développement du paludisme. D'après les recherches de MM. Metchnikoff et Simond,

le stade à flagelles s'observe aussi chez les coccidies.

Devenues libres dans l'estomac du moustique, les flagelles pénètrent dans les tissus de l'insecte, où s'accomplit, d'après Manson, une phase de leur développement. Mais les formes flagellées observées par Ross ne sont pas pigmentées, tandis que les formes nettement enkystées du parasite renferment du pigment. Cette difficulté serait élucidée par les recherches faites *in-vitro* par Mac Callum sur l'haltéridium des oiseaux. Cet auteur admet que les halteridia peuvent offrir deux formes ayant une importance sexuelle : la forme vermiforme, semblable à un spermatozoïde, qui serait l'élément mâle, et la forme sphérique qui serait l'élément femelle. Il aurait vu les formes allongées et minces pénétrer dans les sphères et féconder celles-ci ; les éléments fécondés donneraient naissance à un vermiculus pigmenté. Ziemann fait remarquer que des phénomènes analogues s'observent dans des algues inférieures.

L'évolution de l'hématozoaire, telle que la représente l'hypothèse de Manson, ne peut encore être admise sans réserves. Laveran fait remarquer qu'elle n'explique pas le rôle des croissants, la nature des sporozoïtes, leur état dans le monde extérieur ; il objecte que si l'hématozoaire du paludisme se rapproche beaucoup des coccidies, on ne peut affirmer qu'il rentre dans cette classe de parasites, ni par conséquent lui appliquer exactement les lois qui régissent l'évolution des coccidies ; « mais, dit-il, les hypothèses sont indispensables dans les sciences, à condition qu'on cherche à les vérifier et qu'on sache les abandonner quand elles sont contredites par les faits ».

CHAPIRE II

LA THÉORIE DES MOUSTIQUES ET LES MODES D'INFECTION DU PALUDISME

Le rôle des insectes dans la dissémination des maladies infectieuses en général a été surtout mis en lumière dans ces dernières années. De même qu'il peut disséminer le pollen des fleurs, l'insecte peut transporter sur son corps ou dans ses voies digestives les agents infectieux, et les semer sur les objets exposés à son contact. Son rôle est alors purement passif, doublant en quelque sorte celui du vent qui soulève les poussières dangereuses. Le rôle des insectes est plus important dans certaines maladies, la filariose, par exemple, où ils servent d'hôtes intermédiaires nécessaires à l'accomplissement du cycle évolutif du parasite (Manson). Enfin, il peut être pour ainsi dire spécifique et actif; c'est le cas du moustique dans le paludisme, d'après la théorie qui nous occupe. Ici, non seulement l'insecte sert d'hôte intermédiaire au parasite, mais encore il est capable d'inoculer celui-ci à l'homme par ses piqûres.

Historique. — L'idée d'un rapport entre le paludisme et les insectes n'est pas nouvelle; d'après Davidson on la trouve exprimée déjà, mais sans précision, dans plusieurs écrivains romains : Vitruve, Varron, puis Columelle,

Palladius (un siècle avant et un siècle après notre ère). On la retrouve dans la croyance populaire de divers pays, par exemple en Toscane et dans le Tyrol (Nuttall). Un dicton hollandais disait : « Beaucoup de mouches, beaucoup de maladies » (Janus.) Sydenham avait remarqué que si les essaims d'insectes, spécialement de mouches, étaient abondants en été, l'automne suivant était insalubre. Lind (1757-1762) raconte qu'une armée qui marchait à travers la Hongrie perdit la moitié de ses troupes par suite de la fièvre. « L'air, dit-il, fourmillait d'insectes, ce qui était un signe certain de sa malignité. » Koch rapporte que, dans l'Afrique orientale allemande, le mschamha ou nègre des monts Usambara, qui prend la fièvre lorsqu'il descend dans la plaine, incrimine les moustiques ; il nomme la maladie *mbu*, c'est-à-dire moustique.

En 1848, Josiah Nott, de Mobile (Alabama), dans un essai sur la fièvre jaune mentionne le rôle des moustiques dans le paludisme comme un fait déjà connu.

En 1883, King mentionne aussi, comme un fait déjà connu, les relations entre la fièvre palustre et les moustiques et résume très bien les observations qui semblent les démontrer. Nuttall fait remarquer que le travail de King resta presque ignoré jusqu'à ce qu'on eut découvert une seconde fois cette « vieille nouveauté ». Enfin, nous avons déjà vu comment divers auteurs, particulièrement Laveran et Manson, furent conduits à émettre nettement l'hypothèse du rôle des moustiques dans le paludisme, hypothèse déjà confirmée en partie par les recherches de Ross, Bignami, Bastianelli, Grassi, Koch, etc.

Les moustiques.

Nous avons cru utile, avant d'exposer les faits qui militent en faveur de cette théorie, de résumer quelques notions d'entomologie sur les moustiques.

Sous ce terme on comprend généralement divers insectes, maringouins des pays chauds, cousins, moustiques proprement dits, appartenant aux genres *Culex*, *Anopheles*, *Ædes*, *Ceratopogon*, *Simulia* et *Phlebotomus*. Les moustiques portent en Allemagne le nom de *Steckmucken* ou *mucken*, en Angleterre celui de *gnats*; ils sont appelés *zanzare* en italien et *camari* en Russie (Nuttall).

Ces diptères, de la famille des *Culicidæ*, sont des insectes suceurs, « aux ailes de gaze », recouvertes de fines écailles. Leur trompe, longue et pourvue de longs palpes, est spécialement adaptée pour percer le tégument. Les uns se nourrissent exclusivement de sucs végétaux, les autres se nourrissent tantôt sur des végétaux, tantôt sur les animaux ou l'homme.

Dans certaines espèces (Ficalbi) les femelles seules sucent le sang, car, seules, elles ont une armature buccale assez forte, pourvue de stylets. Leur trompe agissant comme une ventouse, elles se gorgent de sang à la façon d'une sangsue, si bien qu'en les écrasant on s'ensanglante les doigts. Le sang coule de la morsure jusqu'à ce qu'un petit caillot se soit formé.

Comme beaucoup d'autres diptères, le moustique est muni de glandes venimo-salivaires communiquant avec sa trompe, et injecte dans la plaie un alcaloïde qui aurait

pour effet de produire une paralysie des capillaires, s'opposant à l'arrêt de l'hémorragie. On conçoit donc la possibilité d'une inoculation infectieuse par ce moyen : « La seringue du bactériologiste n'est pas un plus sûr instrument que la lancette du moustique » (Craig). La piqûre, parfois très douloureuse, provoque une tuméfaction locale qui peut laisser en disparaissant une petite tache livide.

D'après l'inlay, quarante huit heures en été, trois à cinq jours en hiver sont nécessaires à la digestion du moustique. Pendant ce temps, l'insecte réfugié dans un coin sombre et tranquille est toujours prêt à sucer avec sa trompe quelque aliment à sa portée, mais il ne cherche plus à piquer.

Six jours environ après avoir été fécondée, la femelle se pose à la surface de quelque nappe d'eau tranquille ou d'une terre limoneuse très humide, y pond ses œufs et meurt bientôt après. Les œufs, à peine visibles à l'œil nu, sont au nombre de 200 à 400; agglutinés entre eux en petits amas naviculaires par une substance visqueuse, ils flottent ordinairement sur l'eau jusqu'à l'éclosion des larves; d'autres fois, ils sont entraînés au fond de l'eau par le corps du moustique mort.

Les larves, très voraces, absorbent même les restes de la femelle, ramollis dans l'eau (Manson). Elles se meuvent d'un mouvement saccadé, la tête en bas, montant souvent à la surface pour y puiser une provision d'air à travers le tube respiratoire qui termine leur abdomen.

Au bout de sept jours environ, les larves passent au stade de nymphes. Celles-ci sont aussi très actives; elles se meuvent dans l'eau la tête en haut, gagnant fréquem-

ment la surface où elles absorbent de l'air à travers deux tubes trachéens situés derrière la tête.

Quand l'insecte parfait est formé, la nymphe reste à la surface de l'eau, son enveloppe se fend, le moustique sort d'abord les pattes de devant, qui sont placées sur l'eau pour servir de soutien tandis que le reste du corps se dégage (Osborn, cité par Craig). Qu'on nous permette de citer ici Michelet : « Un frêle insecte aquatique, le cousin, dans ce grand jour, prend le rôle audacieux de navigateur. Son enveloppe délaissée lui sert encore, et c'est sa barque. Il s'y pose, s'y dresse, étend pour voiles ses ailes nouvelles, vogue, et bien souvent sans naufrage aborde à la rive, où, séchées, les mêmes ailes le porteront à la chasse et au plaisir. »

D'après Howard, le stade de larve est ordinairement achevé en sept jours ; celui de nymphe peut ne durer que vingt-quatre heures ; une génération, en été, peut être complète en dix jours ; mais, si le temps est froid, cette évolution se prolonge. Il y a donc plusieurs générations dans le cours d'une saison.

Les moustiques se rencontrent dans tous les pays, dans tous les climats, même aux régions arctiques, où ils peuvent être abondants, d'après certains observateurs. (V. Nuttall.) En hiver, cachés dans la mousse, dans les caves, ils vivent d'une vie très peu active. Pendant les autres mois de l'année, ils se tiennent dans les lieux bas et humides, dans les prairies, les branches basses des sous-bois, d'où ils s'envolent pour se rassembler en essaims autour des animaux et des hommes, annonçant leur piqure par un bourdonnement bien connu. « Il faut avoir traversé les forêts de l'Amérique tropicale, dit

Humboldt, pour se figurer les tortures que vous infligent les insectes ailés, dont la prodigieuse multitude rend le pays inhabitable. Quelle que soit la fermeté et la patience qu'on oppose à la douleur, quelque intérêt que vous inspire la science, il est impossible de supporter sans se plaindre ces attaques réitérées, ces piqûres incessantes d'ennemis ailés, qui vous couvrent la figure et les mains, traversant vos habits de leur suçoir affilé, s'introduisant dans la bouche, dans les narines, dans les oreilles, dans les yeux. » Bien plus dangereux encore est le rôle qu'on attribue aujourd'hui à ces frêles ennemis de l'homme ; des moyens individuels de protection contre leur piqûre, et une guerre d'extermination contre eux s'imposerait si la théorie était démontrée.

Arguments en faveur de l'infection par les moustiques.

Les faits que nous allons maintenant passer en revue montrent que les mêmes conditions générales favorisent ou préviennent à la fois le développement de l'hématozoaire et des moustiques.

Il existe une corrélation remarquable dans la *distribution géographique* du paludisme et des moustiques. Le paludisme fait défaut dans quelques petites îles de l'Est Africain, par exemple à Chole, à la pointe méridionale de Mafia, et c'est le seul point de la côte où l'on ne trouve pas de moustiques (Koch). Dans la vallée insalubre du Rummel aux portes de Constantine (Laveran), dans la campagne romaine (Mendini) les moustiques abondent, alors qu'ils sont absents de la partie haute de

la ville de Constantine et des quartiers centraux de Rome où le paludisme est rare.

C'est aux pays chauds et intertropicaux qu'on trouve le plus grand nombre et les espèces les plus variées de moustiques.

Leur disparition progressive de certaines contrées, disparition coïncidant avec celle du paludisme, a été signalée (Desmier, en Vendée).

Une faible altitude suffit parfois pour empêcher la pullulation des moustiques et l'extension de l'endémie palustre. Aux Indes les moustiques gris peuvent vivre jusqu'à une altitude de 7000 pieds et c'est précisément la limite constatée des régions malariques.

Les mêmes *conditions de milieu* conviennent aux moustiques et à l'hématozoaire : nature marécageuse du sol, eau stagnante, etc. Toutefois, certains moustiques se rencontrent loin de toute nappe d'eau stagnante, dans les herbes basses, les lieux ombrés. Ce fait a été constaté par Ross dans le Sigur Ghât, région palustre des Indes, pour un cousin auquel il a donné provisoirement le nom de *Culex silvestris*. D'après Ficalbi, les larves peuvent vivre dans des eaux fortement salées.

On observe après les pluies, en même temps qu'une recrudescence de l'endémie palustre, une augmentation du nombre des moustiques : les pluies, en effet, entraînent la formation de trous remplis d'eau dans lesquels ces insectes pullulent, n'ayant pas à lutter contre les poissons et les grenouilles, leurs ennemis naturels. Mais des pluies très abondantes, qui font déborder les petites flaques d'eau, entraînent les larves, gênent la ponte et par conséquent ont un effet destructeur sur ces insectes

(Nordenskiöld, Weeks, cités par Nuttall). Or, d'après Hirsch, il arrive souvent que le paludisme s'éteint après de fortes pluies.

L'assèchement, le drainage du sol font disparaître à la fois les moustiques et le paludisme (Lamborn). La « guérison » du sol marécageux reste donc, dans l'hypothèse que nous envisageons, le moyen prophylactique le plus efficace.

C'est en été et en automne, époques où se manifestent les fièvres de première invasion dans les pays chauds et tempérés, que ces insectes vivent d'une vie active. En hiver, où ils sont peu nombreux, « le germe du paludisme sommeille, comme font les végétaux et les animaux inférieurs » (Laveran).

On sait que les agents pathogènes du paludisme sont peu diffusibles ; or les moustiques sont fidèles au sol sur lequel ils sont nés ; ils se cachent dans les touffes d'herbes, les arbustes quand le vent souffle. « Quand une brise de mer souffle dans l'après-midi, les moustiques de la campagne romaine ne se montrent pas et c'est seulement quand le vent a cessé, au coucher du soleil, qu'ils s'élèvent partout en nuées et s'attaquent à l'homme et aux animaux. » (Bignami.)

Les mêmes *obstacles mécaniques* s'opposent à la dissémination des moustiques et des germes palustres. Une forêt, un simple rideau d'arbres, agit à la façon d'un filtre à l'égard de ces derniers « comme fait l'ouate dans les expériences de Pasteur et de Tyndall. » (Laveran). Toutefois, il est probable que l'on ne doit pas trouver dans ce fait l'explication des épidémies observées à la suite de déboisements considérables dans des régions autrefois

indemnes, telles que Maurice et la Réunion, non plus que de l'assainissement de certaines contrées (Landes) par des plantations, celles-ci agissant vraisemblablement par le drainage du sol.

Les murs des maisons dans une ville sont encore un obstacle à l'extension de l'endémie et à la dissémination des moustiques ; « les méandres des rues jouent le rôle du col sinueux du ballon de Pasteur et arrêtent les germes. » (Catrin.)

L'immunité des vaisseaux ancrés sur les côtes, fait signalé depuis longtemps et observé encore en 1895 pendant l'expédition de Madagascar (Vincent et Burot), s'explique par la pureté de l'air marin ; la mer absorbe les germes « elle est le tombeau des moisissures et des schizophytes aériens » (Miquel). Mais on sait aussi que les moustiques ne peuvent traverser une grande étendue d'eau, surtout quand le mouvement de celle-ci ne leur permet pas de se poser à la surface.

Certaines *mesures de protection* contre les moustiques préviennent aussi la fièvre. Johnson (1818), Macculloch (1827), Brocchi, cité par Mason Good (1834), Evans (1837), Laroche, disent que l'emploi d'un rideau de gaze ou d'étoffe fine dont on s'entoure pendant la nuit, protège contre le paludisme. Day conseille l'usage des rideaux « à travers lesquels la malaria passe rarement ou jamais ». Des voyageurs aux pays tropicaux ont donné ce même conseil ; Emin Pacha, dans ses voyages en Afrique, attribuait son immunité à son habitude de ne dormir que sous une moustiquaire (Bignami).

Oldham (cité par King) dit que les Jeevas du Pundjaub qui, pour pêcher, passent la nuit en barque, dans les

roseaux, « en pleine malaria », évitent la fièvre en s'enveloppant d'un vêtement spécial qui les couvre de la tête aux pieds.

Bignami dit que les habitants des localités palustres, en Italie, connaissent bien le danger de sortir le matin avant le lever et le soir après le coucher du soleil, de dormir en plein air ou les fenêtres ouvertes, etc. Or, la plupart des moustiques sont nocturnes. Certains malades, dit-il, attribuent leur fièvre au fait d'avoir dormi quelques heures dans un endroit où plusieurs fois, étant éveillés, ils avaient pu demeurer sans danger : éveillés, ils pouvaient, en effet, se défendre contre les piqûres de moustiques. Les habitants « ferment hermétiquement leurs fenêtres, avec des volets mal adaptés qui peuvent certainement empêcher l'accès des insectes, mais non pas celui de l'air et de ses germes ».

L'usage du feu contre les moustiques est souvent considéré aussi comme un moyen d'éloigner la fièvre. L'assainissement de l'air par les soufrières, observé à Catane en Sicile, à Zéphyria en Grèce, d'après d'Abbadie, est encore un moyen de protection contre les insectes. Le même auteur rapporte que les chasseurs d'éléphants éthiopiens, qui habitent sur les hauts plateaux, dans un climat relativement froid, s'aventurent dans les endroits les plus chauds et les plus exposés au paludisme. Ils attribuent leur immunité à leur habitude d'enfumer chaque jour leur corps avec des vapeurs sulfureuses.

L'immunité relative des nègres pourrait s'expliquer par l'épaisseur de leur peau, tandis que la finesse du tégument chez les enfants serait en rapport avec leur prédisposition aux fièvres (Laveran). Peut-être l'odeur du corps entre-

t-elle aussi en jeu (Nuttall); certaines personnes, en effet, ne sont presque jamais piquées par les moustiques. L'usage d'un sac contenant de l'ail ou du camphre et fixé dans les vêtements a été considéré par les habitants de certaines régions marécageuses comme un moyen d'éviter la fièvre (Lind).

Certains faits semblent montrer que la terre transportée d'une localité palustre dans un pays salubre peut donner naissance à des manifestations du paludisme; on a accusé aussi les plantes d'appartement. Nous citerons en particulier les expériences de Salisbury et les faits rapportés par Taylor et par Newton: « Peut-être faut-il expliquer ces faits par le transport, avec la terre, des œufs ou des larves de moustiques. » (Laveran.)

Deux épizooties causées par des hématozoaires fournissent encore des arguments à l'appui de l'hypothèse de l'infection par les moustiques. D'après les recherches de Th. Smith et F. L. Kilborne, vérifiées récemment par Koch, la fièvre du Texas, qui sévit sur les bœufs, est propagée par les tiques ou ixodes (*Bophilus bovis*). Son agent pathogène est le *Pirosoma bigeminum*, hématozoaire voisin de celui du paludisme. Les ixodes qui ont sucé le sang des animaux malades ne se déplacent pas et ne peuvent disséminer au loin la maladie, mais les jeunes ixodes qui naissent des premiers sont infectés et propagent la fièvre. Cependant l'hématozoaire n'a pu encore être décelé dans leur corps; on n'a pas réussi non plus à le cultiver.

Le nagana ou maladie de la mouche tsé-tsé, observé chez les chameaux, les chevaux, les chiens au Zouloulouland, est du aux trypanosomes que la tsé-tsé transporte sur son

dard (David Bruce, Koch, Kantack, Durham). La piqûre de la mouche n'est dangereuse que si l'insecte a sucé auparavant le sang d'un animal atteint de nagana.

Le Sura, aux Indes et en Birmanie, s'observe dans les mêmes conditions.

Enfin, Manson et d'autres ont montré que les moustiques sont des hôtes intermédiaires de la *Filaria Bancrofti*. Grassi a prouvé que les puces sont les hôtes de la *Filaria recondita* du chien.

Quelques *objections* peuvent être faites aux arguments que nous venons d'exposer.

De même que l'on connaît des régions marécageuses indemnes de paludisme et, inversement, des régions insalubres où l'humidité du sol fait défaut, on a signalé dans certaines localités l'existence de paludisme sans moustiques et de moustiques sans paludisme.

On a cité Port-Sandwich, dans l'île Mallicolo (Nouvelles-Hébrides) (*Revue scient.*, 5 juin 1897), Talas en Asie Mineure (*Med. Record.*, 8 octobre 1898), Matadi au Congo belge (Poskin, *l'Afrique équatoriale*), où le paludisme est commun, alors que les moustiques sont rares. Aux Indes néerlandaises, le paludisme s'observe jusqu'à 1500 mètres d'altitude, dans des contrées où il n'y a pas de moustiques (*G. Beyfuss. Wirchow's Arch.*, 1899).

Dans les régions septentrionales de Carolina, on observe aussi beaucoup de paludisme et très peu de moustiques ; dans les villes maritimes, au contraire, où les moustiques sont un véritable fléau, le paludisme est presque inconnu. Davis, *New-York med. J.*, 1898). Duggan rapporte qu'à Sierra-Leone, où les fièvres sont graves, les moustiques n'apparaissent que pendant un seul mois de l'année et

encore en petit nombre. D'après Ziemann, au Cameroun, pays très insalubre, les moustiques sont rarement abondants.

D'un autre côté, on connaît des exemples nombreux de régions infestées de moustiques et cependant indemnes d'endémie palustre : dans les terres marécageuses de Labrador, de Terre-Neuve, dans les régions lacustres du Canada, les moustiques sont pour l'homme un vrai fléau pendant l'été et la fièvre n'y paraît point. Dans les grandes vallées des Montagnes rocheuses, telles qu'à Saint-Louis de Colorado et dans le Judith of Montana où le climat est sec et froid, des nuées de ces diptères piquent avec acharnement l'homme et les animaux ; or, ces régions sont des plus salubres. (T. F. Parker, *New-York med. J.*, 31 déc. 1898.)

Dans la région du Diahat, au nord de la Nouvelle-Calédonie, où il n'y a pas de fièvres, les moustiques pullulent. (*Revue scient.*, 5 juin 1897.)

Des faits semblables étaient déjà rapportés par Stebbins en 1884, par Nicolas en 1889 (Nuttall). Mais ils ne vont pas à l'encontre de notre hypothèse. On peut répondre, en effet, que la filariose, la fièvre du Texas, ne se produisent pas non plus partout où l'on trouve des moustiques ou des ixodes ; l'insecte n'est dangereux que s'il est infecté, et non pas par lui-même ; « chaque coup de lancette, dit King, ne donne pas non plus la vaccination, ni toute morsure de chien la rage ».

D'ailleurs, beaucoup d'espèces de la famille des Culicidæ ne sont pas susceptibles de transporter le germe du paludisme. Il faut d'abord éliminer celles qui vivent exclusivement du suc des végétaux, à moins qu'on n'admette

l'opinion de Sternberg. Cet auteur pense que le plasmodium malarix, comme d'autres protozoaires amiboïdes, peut avoir son habitat normal extérieur au corps de son hôte animal, sur les tiges et les feuilles des plantes aquatiques plutôt que dans l'eau elle-même, car lorsque la végétation des marais est submergée par l'eau haute, la malaria ne prédomine pas au voisinage. En effet, le danger est grand surtout quand, le niveau de l'eau s'étant abaissé, le sol est partiellement exposé à l'air.

En outre, Grassi, qui a fait des recherches comparatives en Italie, a trouvé, dans les localités malariques, des moustiques qui ne se rencontrent pas ailleurs. Il considère comme particulièrement suspecte, une grosse espèce brune (*Anopheles claviger*) appelée en Italie *zanzarone* ou *moschino*, que l'on trouve en Lombardie, en Vénétie, dans les mares et dans la campagne romaine. *Culex penicillaris*, commun dans les mêmes localités, est également dangereux. Une autre espèce encore indéterminée : *Culex malarix* de Grassi, a été considérée comme suspecte ; mais elle fait défaut dans beaucoup de localités palustres et ses rapports avec la malaria ne sont pas démontrés. D'après Grassi, les genres *Ceratopogon*, *Simulia*, *Aedes* et *Phlebotomus*, les espèces *Culex pipiens*, *Culex Richardii*, *Culex annulatus*, *Culex hortensis*, *Anopheles bifurcatus*, *Anopheles nigripes*, *Culex spathipalpis*, *Culex pulchritarsis*, *Culex elegans*, ne jouent aucun rôle dans le paludisme.

Ross avait déjà reconnu que les parasites de la fièvre estivo-automnale de l'homme ne se développent pas dans l'espèce *Culex pipiens*, qui domine dans les régions non palustres.

Quelques expériences, dues à Grassi, Bastianelli et Bignami, plaident en faveur de ces opinions.

Enfin, nous signalerons les recherches faites récemment dans diverses localités situées entre la Sierra espagnole et l'Atlantique, par le D^r Ian Macdonald, qui désigne aussi *Anopheles claviger* comme particulièrement dangereux (Bristish med. J. 16 sept. 1899.)

Voies de pénétration de l'hématozoaire dans le sang.

L'air et l'eau ont été accusés, depuis longtemps, de servir de véhicule à l'agent infectieux du paludisme, mais la démonstration de ces deux hypothèses est encore à faire.

Infection par les voies respiratoires. — C'est le mode le plus généralement admis. Bien des faits plaident en sa faveur, en particulier l'influence de la direction des vents régnants. D'autre part, la possibilité d'inoculer le paludisme par injection intra-veineuse (expériences de Mariotti, vérifiées par Marchiafava et Celli, etc.) démontre la très grande réceptivité du sang ; or celui-ci ne se trouve en contact pour ainsi dire avec le milieu extérieur, que dans l'appareil respiratoire (Blanchard).

Labbé dit être parvenu à infecter des animaux par injection de sang dans la trachée.

Laveran, qui n'admet guère cette hypothèse, fait ressortir les nombreuses observations qui démontrent combien l'infection palustre est peu diffusible dans l'air, l'immunité des vaisseaux près des côtes insalubres, par exemple.

D'après Koch, il n'est guère possible que des organismes aussi délicats, aussi appropriés à la vie de parasites du sang, puissent résister au défaut d'humidité et être transportés par l'air à l'état de poussières.

Bignami a montré en effet que l'hématozoaire ne résiste pas à la dessiccation. En outre, dans les glandes péribronchiales d'individus venant d'endroits très palustres, il n'a pas trouvé d'élément qui pût être considéré comme de nature parasitaire.

Infection par les voies digestives. — Cette hypothèse, dont Boudin fut un ardent défenseur, est admise par Laveran, Manson, etc. Elle est basée sur des observations nombreuses, montrant que l'usage de l'eau bouillie ou filtrée est susceptible de préserver de la fièvre. Des faits précis et très suggestifs, tels que l'immunité constatée chez des ouvriers occupés à la construction d'un chemin de fer dans la plaine de Catane (d'Abbadie), l'épidémie du fort de Tilbury, racontée par Taught, les faits de Whalley, au Teraï, etc., paraissent démontrer l'origine hydrique de l'infection.

Toutefois, cette opinion a contre elle les résultats négatifs des expériences de Labbé sur des grenouilles et des oiseaux, celles de Celli (1886), Zeri (1890), Salomone Marino (1890), *in anima vili*.

Celli fait remarquer qu'à Rome le paludisme n'est guère observé aujourd'hui que dans les parties périphériques de la ville, où l'on trouve beaucoup de constructions neuves et où l'on remue beaucoup de terrains. Cependant, ces parties sont alimentées par l'eau d'une contrée montagneuse située à 54 kilomètres et amenée par une canalisation en fer. Le centre de la ville est alimenté par de

l'eau venant de 12 kilomètres, d'un terrain malarique par excellence et amenée par une canalisation en partie constituée par du tuf poreux : cependant, il est exempt de malaria.

Sur les flancs du mont Lepini se trouve, appuyée aux marais Pontins, la petite ville de Sermoneta, qui a été ravagée et dépeuplée par la fièvre. En 1884, elle a obtenu une bonne canalisation d'eau, et malgré cela, la malaria n'a pas cessé d'augmenter.

On a objecté encore à la théorie de l'origine hydrique la destruction du plasmodium par les sucs gastrique et intestinaux, mais n'est-il pas prouvé que d'autres agents pathogènes pénètrent par cette voie ?

Chez les animaux, le mode de pénétration des hématozoaires voisins de celui de l'homme est inconnu.

Dans l'hypothèse du rôle des moustiques, par quelle voie se ferait l'infection ? Par l'eau surtout, mais aussi par l'air, d'après Manson.

En effet, la plupart des moustiques, après avoir pondu, meurent à la surface de l'eau ; d'autres fois, ils tombent sur le sol, notamment les mâles. Les plasmodies qui vivaient en parasites dans leur corps sont mises en liberté et passent au stade de repos, « tout comme elles le font lorsque, par la quinine ou par d'autres moyens, l'homme est rendu temporairement impropre à leur vie active » (Manson). Elles peuvent donc être absorbées par l'homme avec l'eau, ou inhalées dans l'air à l'état de poussière quand le marais se dessèche.

Ainsi, l'infection humaine ne serait pour ainsi dire qu'un épisode accidentel dans le cycle évolutif de l'hématozoaire.

Ross a fait boire à un homme sain de l'eau dans laquelle des moustiques gorgés de sang palustre étaient morts après avoir déposé leurs œufs; onze jours après, cet homme eut de la céphalalgie, de la courbature et de la fièvre sans frisson initial. Cette fièvre disparut spontanément au bout de trois jours. On trouva dans le sang du malade quelques corps amiboïdes. Cette expérience répétée à plusieurs reprises sur des indigènes ne donna pas de résultats réellement positifs.

Mais nous avons dit que Ross a découvert dans la glande venimo-salivaire du moustique des germes filiformes qui paraissent destinés à la reproduction du parasite. On conçoit donc la possibilité d'une *inoculation* directe par les piqûres de cet insecte, troisième mode d'infection, dont nous allons parler.

Cette hypothèse paraît en harmonie avec le succès des inoculations expérimentales par injections intra-veineuses (Mariotti et Ciarocchi) et même par injections sous-cutanées (Calandruccio et Bein).

D'après Koch, les moustiques transmettraient les parasites à leurs œufs et aux jeunes larves, comme le font les tiques dans la fièvre du Texas, et c'est seulement la génération suivante qui porterait à l'homme l'infection malarique par la voie cutanée. L'infection serait entretenue par les cas de rechute, qui la perpétuent d'une saison à l'autre. Si ces rechutes ne se produisaient pas, les moustiques ne trouveraient pas de germes au commencement de l'été et le mal s'éteindrait.

D'après Bignami, les moustiques s'infecteraient au contact du sol dans lequel se trouvent probablement les agents pathogènes, et transmettraient le parasite à

l'homme par les piqûres. Mais ses expériences à l'hôpital S. Carlo, à Rome, sur des malades exposés dans des chambres aux piqûres de quelques *Anopheles claviger*, *Culex penicillaris* et *Culex malarix*, n'ont donné qu'une fois un résultat positif. Encore serait-il imprudent, dit Laveran, « de tirer de ce fait unique des conclusions générales en ce qui concerne l'étiologie du paludisme ».

D'autres expériences dues à Grassi et à Fermi n'ont pas donné de succès. D'après Grassi, les insuccès qu'il a constatés dans ses expériences à Rovellasca, avec l'espèce *Anopheles claviger*, sont dus à ce que ce moustique, en Lombardie, ne pique plus ordinairement pendant le mois de septembre.

Le même auteur rapporte le fait d'un enfant qui fut piqué souvent et eut la malaria, tandis que d'autres enfants dans la même famille, protégés par un voile de gaze, ne furent pas malades. Un garçon de laboratoire qui s'était occupé de la capture des moustiques et avait été piqué par eux un grand nombre de fois, fut pris de fièvre estivo-automnale.

Une observation analogue est rapportée dans la thèse de Joly (Bordeaux, 1898) : « M. L. M..., étudiant, dix-huit ans, de forte constitution, vivant à Paris où il est né et qu'il a toujours habité, n'étant jamais allé en pays paludéen et n'ayant jamais éprouvé aucune atteinte de malaria, vient passer ses vacances, du 1^{er} août au 30 septembre 1895, à Cap-Breton (Landes). Sur cette plage, il n'y a pas de paludisme. Avant de rentrer à Paris, il va deux jours à Tosse (Landes). Sur ces deux jours, il en passe un, de 6 heures du matin à 4 heures du soir, à chasser dans les marais qui bordent l'étang Blanc, à quelques kilomètres

de Tosse, région où les cas de paludisme sont nombreux. Les chasseurs avaient emporté leurs vivres et leur boisson, ils ne burent pas une goutte de l'eau du pays. Mais dans ces marais les moustiques abondent, et malgré la précaution qu'ils avaient prise de se protéger la nuque et une partie du visage, les chasseurs furent criblés de piqûres, présentant toutes les parties découvertes maculées de sang. Le lendemain, M. L. M. regagnait Paris. Huit jours après, il fut pris d'accès de fièvre nettement malarienne. »

En résumé, d'après les uns l'infection se fait par l'intermédiaire de l'eau et de l'air ; elle se fait par inoculation d'après les autres.

Quant aux moustiques, il paraît difficile d'admettre qu'ils s'infectent toujours en suçant du sang palustre. En effet, le paludisme règne souvent dans des localités inhabitées, où l'on ne saurait expliquer la persistance de l'hématozoaire qu'en supposant, avec Davidson, un deuxième hôte animal susceptible d'offrir au parasite un milieu de développement, en l'absence de l'homme. D'ailleurs, les faits qui tendent à démontrer que les malades peuvent devenir le point de départ d'épidémies palustres (Coronado, Pina en 1897, Rodriguez Mendez en 1898, etc.), c'est-à-dire la possibilité de la contagion, sont peu nombreux. Nous rappellerons enfin que la vie des moustiques est de courte durée ; la plupart de ceux qui ont sucé du sang contenant des hématozoaires meurent avant d'avoir pu s'attaquer à un autre individu.

CONCLUSIONS

Les rapports qui existent entre certaines espèces de moustiques et l'hématozoaire du paludisme, rapports établis à la fois par l'observation et l'expérimentation, tendent à prouver que l'hématozoaire en dehors du corps humain vit à l'état de parasite de ces moustiques.

Des doutes subsistent encore sur les modes d'infection.

Il y a lieu de déterminer les espèces de moustiques qui vivent dans les foyers de l'endémie palustre et celles qui se trouvent dans les localités indemnes de paludisme.

Vu :

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE,
LÉPINE.

Vu :

P. LE DOYEN,
L'ASSESEUR,
LACASSAGNE.

Vu, et permis d'imprimer :

LE RECTEUR,
Président du Conseil de l'Université,
G. COMPAYRÉ.

INDEX BIBLIOGRAPHIQUE

ABBADIE (D'), Note sur le paludisme (Compte rendu Acad. des Sc., 18 sept. 1882, p. 497).

— Compte rendu Acad. des sc., 4 mars 1895, p. 488.

— Bull. acad. de méd., 24 sept. 1895, p. 302.

BACELLI (G.), Sul meccanismo dell'infezione malarica (Gazz. degli osped., 1896).

BARBACCI (Ott.), Neuere Arbeiten über malaria, 1892-1897, et bibliographie (Centralblatt f. Allgem. Path. u. p. Anat., 1^{er} fév. 1899).

BASTIANELLI (G.), BIGNAMI (A.), et GRASSI, Coltivazione delle semi-lune malariche dell'uomo nell'*Anopheles claviger* Fabr. (Atti dell' Accad. dei Lincei, 28 nov. 1898).

— Ulteriore ricerche sul ciclo dei parassiti malarici umani nel corpo del zanzarone (ibid., 22 déc. 1898).

— Séance annuelle de la Soc. ital. pour l'étude de la malaria (Janus, mai-juin 1899).

BIGNAMI (A.), La ipotesi dei parassiti malarici fuori dell'uomo (Policlinico, 1896, n° 14, et Lancet, 1896, 14-21 nov.).

— A proposito della ipotesi recentemente emessa dal Manson (Policlinico, Luglio, 1896).

— Die Tropenfeber und die Sommer- und Herbstfeber der gemäßigten klimata (Centralblatt f. Bakt. u. Parasit., XXIV, 1898, p. 650).

— The inoculation theory of malarial infection (the Lancet, 3 et 10 déc. 1898).

- BIGNAMI, Come si prendono le febbri malariche. Ricerche sperimentali (Bull. della R. Accad. med. di Roma, 1898-1899, fasc. I).
- BOUGHARD, Traité de Pathol. gén., t. II, Les protozoaires.
- BRAULT (J.), Les maladies des pays chauds (Arch. de parasitolog., t. I, 1898, n° 1).
- CALANDRUCCIO (S.), Contribuzione allo studio sperimentale della malaria (Acc. Gioenia di sc. med. Catania, 9 mai 1897).
- CELLI (A.), La malaria secondo le nuove ricerche, Roma, 1899.
- COMBES (P.), Les moustiques de l'île d'Anticosti (Revue scient., 12 déc. 1896, p. 751).
- CORONADO (L.-V.), El paludismo es contagioso (Cronica med. quirurg. de la Habana, 1897, n° 15).
- La transmission del paludismo (ibid., n° 17).
- CRAIG (F.-Ch.), The transmission of disease by the mosquito (New York med. J., 19 mars et 2 avril 1898).
- DAVIDSON (A.), Pathology of the Mascarene islands (Janus, 1896-1897, p. 360).
- The malaria problem in the light of epidemiologie (Janus, 1898, sept.-oct. et nov.-déc.).
- DIONISI (A.), I parassiti endoglobulari dei pipistrelli (Rendiconti dell' Accad. dei Lincei, VII, 9, 1898).
- Sulla biologia dei parassiti malarici nell' ambiente (Policlinico, 1^{er} sept. 1898).
- DODS (G.), Malaria and ague (Lancet, 1878, vol. II, p. 683).
- ELTING (A. W.), Ueber malaria nach experimentellen Impfungen (Zeitsch. f. klin. Med. XXXVI, 1899, p. 491).
- EVANS (W. J.), A clinical treatise on the endemic fevers of the West Indies, London, 1837 (cité par Nuttall).
- FICALBI, Revisione sistematica della famiglia delle Culicidæ europee, Firenze, 1896).
- FINLAY, Edimburg med. J., oct. 1894, et Annual of the universal med. sc., vol. I, 1897 (cité par Craig).
- FLUGGE (C.), Grundriss der Hygiene, 1891, p. 473 et 532.
- GOODE (J.-M.), Study of medicine, 4^e édit., vol. I, Londres, 1831, p. 631 (cité par Sykes).

- GRELLET (E.-J.), L'influence antimalarique de la chaux (*Revue d'hyg.*, 1899, p. 682, et *Rev. scient.*, 21 oct. 1899).
- GRASSI (B.), La malaria propagato per mezzo di peculiari insetti (*Policlinico*, 1^{er} oct. 1898, n° 19, et *Atti della reale Accad. dei Lincei*, vol. VII, p. 234, 1898).
- GRASSI (B.) et DIONISI (A.), Il ciclo evolutivo degli emosporidi (*Rendiconti dell' Accad. dei Lincei*, 4 déc. 1898, v. VII).
- HAMMOND (H.), For what purpose mosquitoes were created (*Sc.*, New York, vol. VIII, 1886, p. 436 (cité par Nuttall).
- HÉRICOURT (H. J.), Rôle des insectes dans la transmission des maladies contagieuses (*Revue scient.*, 23 janv. 1897).
- Id. (*Revue des Revues*, avril 1899).
- JOHNSON (J.), The influence of tropical climates on European constitutions. London, 1818, Londres et Philadelphie, 1824 (cité par King).
- JOLY (P.), Importance du rôle des insectes dans la transmission des maladies infectieuses et parasitaires (th. de Bordeaux, janv. 1898).
- KING (A.-F.-A.), Insects and disease, mosquitoes and malaria (*The popular Science monthly*, sept. 1893, New-York, — cité par Nuttall).
- KOCH (R.), Aertzliche Beobachtungen in den Tropen, Berlin, 1898 (*Ann. d'hyg. et de méd. colon.*, 1898, p. 368, *Rev. sc.*, 17 déc., 1898).
- Reisebericht über Rinderpest, Bubonenpest in Indien und Africa, Tsetseoder Surrakrankheit, Texasfieber, tropische Malaria, Swarzwasserfieber, Berlin, 1898.
- Deutsche med. Wochenschr., 2 fév. 1899, n° 5, p. 69.
- Erster Bericht über die Thatigkheit der Malariaexpedition (*Deutsche med. Woch.*, 14 sept. 1899).
- KUBASSOW, Ueber die Pilze des Paludismus, Berlin, 1898 (anal. dans le *Centralblatt f. Bakt.*, 1899, XXV, n° 5).
- LAMBORN, La destruction des moustiques (anal. dans *Rev. scient.*, 1890, p. 498).
- LAVERAN (A.), Le paludisme et son hématozoaire, Paris, 1891
- Le paludisme (Note à l'Acad. de méd., 24 sep. 1895).

- LAVERAN, Comment prend-on le paludisme? (Rev. d'hyg. et de pol. san., 20 déc. 1896, p. 1049).
- Géographie médicale du paludisme. (Janus, 1896-97, p. 301).
 - Traité du paludisme, Paris, 1898.
 - Rapp. à l'Acad. de méd., 31 janv. 1899.
 - Paludisme et moustiques (Janus, 1899, mars-av. av.-mai).
- LAWRIE (E.), On the flagellated form of the malaria parasite (Lanc. 1898, n° 7, p. 432).
- The mosquito and the malaria « parasite » (Lancet, 1898, n° 23, vol. II).
- LIND (J.), An essay on the most effectual means of preserving the health of seamen in the Royal navy, Londres, 1757, 3^e éd., 1779 (cité par King).
- MAC CALLUM (W.-G.), The journal of exper. med., 1890, vol. III, n° 6. Ibid., 1898, vol. III, n° 1.
- Johns Hopkins Hosp. Bull. nov. 1897 et janv. 1898.
- MACCULOCH Y., Malaria, an essay on the production, etc. (Londres, 1827, Philadelphie, 1829, cité par King).
- MACDONALD Ian, British med. J., 16 sept. 1899.
- MANNABERG J., Die Malariakrankheiten, Vienne, 1898.
- MANSON P., British med. J., 1894, vol. II, p. 1306; 1895, 17 déc.; 1896, 14, 21 et 28 mars et Lancet, 1896, nos 11 et 13.
- Soc. royale de med. et de chir. de Londres, 1896 (anal. dans Bull. méd., 1896, p. 265).
 - Lancet, juin 1896; 14 déc. 1896.
 - British med. J., 18 juin et 24 sept. 1898.
 - The Practitioner, Londres, 1898, nov., p. 459.
- MARSHALL et THIN, British med. J., 15 févr. 1896, p. 401.
- MENDEZ RODR, Congrès intern. d'hyg. de Madrid, avril 1898 et Correspondencia med. de Madrid, 24 avril 1898.
- MENDINI, Guida igienica di Roma, Rome, 1896.
- NICOLAS, Chantiers de terrassements en pays paludéens, Paris, NIEUWENHUIS A.-W., L'impaludisme à Bornéo (Janus, nov. déc. 1897 et janv.-févr. 1898).
- NORTON-RUPPERT, Is malaria a water-born disease? (Johns Hopkins, Hosp. Bull. n° 72, 1897).

- NOTT, J., New-Orleans, med. and surg. Journ., 1848, t. IV, p. 563 (cité par Nuttall).
- NUTTALL G. H. F., Neuere Untersuchungen über Malaria, Texas-fieber und Tsetsefliekrankheit.— Hyg. Rundschau, 1898, p. 1084.
- Centralbl. f. Bakt., XXIII, p. 625, 1898.
 - Die Mosquito-Malaria Theorie (Centralbl. f. Bakt, 14, 24, 28 févr. ; 13, 28 mars 1899).
 - Hygienische Rundschau, 1899, n° 3, p. 117.
 - *Ibid.*, n°s 5, 6, 8, 10, 12.
- OLDHAM C. F., What is malaria und why is it most intense in hot climates ? Londres 1871 (cité par King).
- PFEIFFER R., Beiträge zur Protozoenforchung, fasc. 1, Berlin, 1892.
- PINA G. A. DE, Contribución al estudio del contagio del paludismo (Gronica med. quir. de la Habana, 1897, n° 16).
- PLEHN, F., Die Kameroun-Küste, Berlin, 1898.
- PULVERENTI S., Nuove sorgenti e nuovi veicoli d'infezione malarica (Gazz. d. osped., 3 oct. 1897. Anal. dans Arch. de med. milit., 1898, p. 309).
- ROGHÉ, Le paludisme en Puisaye (Acad. de méd., 2 mai 1899).
- ROCERS L., The relation of variation in the level of ground-water to the incidence and seasonal distribution of malarial fevers in India (Lancet, 1893, n° 11, p. 706).
- ROSS R., Proceedings of the South Indian Branch of the Brit. med. Assoc. 17 déc. 1895.
- Indian med. gaz., 1896, n° 3.
 - British med. J., 30 janv. 1897 ; 18 déc. 1897 et 26 fév. 1898.
 - Indian med. gaz., avril et mai 1898 ; nov. et déc. 1898 et British med. J., 18 févr. 1899.
 - Ann. de l'Inst. Pasteur, févr. 1899.
- SCHEUBE B., Die Krankheitein der Warmen Länder, Iena, 1896.
- SIMOND P. L., L'évolution des sporozoaires du genre Coccidium (Ann. de l'Inst. Pasteur, juillet 1897, p. 545).
- Histoire naturelle du microbe du paludisme d'après les études comparatives faites chez les coccidies (Arch. de méd. nav., juillet 1897).

- SOCIÉTÉ DE MÉDECINE DE LYON, Discussion sur les étangs de la Dombes (Lyon méd., nos de juin à octobre 1899).
- STEBBINS F. R., Mosquitoes and malaria, Lancet, vol. XXIV, 1884.
- STERNBERG, The malarial parasite and other pathogenic protozoa (Amer. Med. Surg. Bull., 10 avril 1897, cité par Craig).
- SULLIVAN J., On the origin and nature of marsh malaria (Med. Times and Gazette, vol. I, Londres 1878).
- SYKES W., Historical note on the mosquito theorie of malaria infection (British med. J., 1898, 1^{er} janv., p. 53).
- TAYLOR J. R., Acad. de med. de New-York, 18 mai 1897.
- THAYER W. S., Lectures on the malarial fevers, New-York 1897.
- VINCENT et BUROT, Le paludisme à Madagascar (Revue scient., 18 juillet 1896).
- WELCH W. H., and Thayer W. S., Malaria, System of pratic. med. American authors, 1897.
- WILLIAMS E. H. Jr., Which of two evils mosquitoes or malaria (Science, vol. XIV, New-York 1899).
- WILSON, The conditions favouring exflagellation of the malaria parasite (Journ. of trop. med., 1898, n° 4, p. 89).
- ZAGARI et PACE, Infezione malarica sperimentale da semi-lune (8^e Congr. ital. de méd. int., 1897).
- ZIEMANN, Arch. f. Schiff. u. Tropen Hygiene, 1899, vol. II, n° 6.

